

EFFECTOS DEL EJERCICIO FÍSICO SOBRE LA HEMOSTASIA: UNA REVISIÓN DEL PROBLEMA

EFFECTS OF PHYSICAL EXERCISE ON HAEMOSTASIS: A STATE OF THE ART

INTRODUCCIÓN

La hemostasia es un proceso constituido por mecanismos biológicos interdependientes cuya finalidad es prevenir la extravasación sanguínea espontánea, evitar la hemorragia excesiva en los vasos lesionados y mantener la fluidez de la sangre circulante.

El objetivo del sistema hemostático es el mantenimiento de la integridad vascular, evitando un sangrado excesivo cuando se produce una lesión. De forma esquemática, el proceso tendría lugar de la siguiente manera:

- Hemostasia primaria. Al producirse una lesión vascular, en el vaso afectado se produce una vasoconstricción local que contribuye al cese de la hemorragia (reacción vascular) y a continuación, las plaquetas se adhieren rápidamente al colágeno subendotelial (expuesto tras la lesión) liberándose ADP que facilita su agregación y la formación de un trombo plaquetario (función plaquetaria).
- Coagulación. El trombo plaquetario detiene momentáneamente el sangrado y es reforzado por la formación de una malla estable de fibrina, proteína insoluble que impide la pérdida de sangre cuando se lesiona un vaso (coagulación sanguínea).

- Fibrinólisis. Finalmente, se inicia la cicatrización de la herida al mismo tiempo que la fibrina es digerida por un sistema enzimático, permitiendo el restablecimiento del flujo sanguíneo una vez reparada la lesión vascular (fibrinólisis).

HEMOSTASIA Y EJERCICIO

Los mecanismos hemostáticos dependen de cuatro factores: la pared vascular, la función plaquetaria, la coagulación sanguínea y la fibrinólisis. El mantenimiento de una hemostasia normal supone el correcto funcionamiento de estos cuatro factores, de forma que la alteración de uno solo de ellos es siempre causa de patología.

Se ha demostrado que el ejercicio físico tiene múltiples efectos sobre la hemostasia y esto depende fundamentalmente de las características del sujeto (edad, sexo, patología de base, estado de entrenamiento,...) y del tipo de ejercicio físico (calidad, intensidad, duración,...).

Aunque este tema ha sido objeto de numerosos estudios y se han hecho algunas revisiones en español^{1,2}, sabemos que existe una íntima relación entre hemostasia y actividad física pero desconocemos bastante acerca de algunos de estos cambios.

María Yera Cobo¹

José Naranjo Orellana²

¹Servicio de Hematología. Hospital Puerta del Mar. Cádiz
²Laboratorio de Fisiología del Ejercicio. Centro Andaluz de Medicina del Deporte. Sevilla

CORRESPONDENCIA:

José Naranjo Orellana
Plaza La Malagueta, 7; 5ºD. 41020 Sevilla.
E-mail: jonaore@gmail.com

Aceptado: 22.06.2010 / **Revisión n°** 228

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN ENDOTELIAL

En adultos sanos sedentarios, el envejecimiento se asocia a una pérdida de la elasticidad de las arterias y de la función endotelial, la liberación del activador tisular del plasminógeno (tPA) y el número y función de las células progenitoras endoteliales. Por el contrario aumenta la íntima y la vasoconstricción periférica.

Comparados con sujetos sedentarios, en los individuos que realizan deporte habitualmente, se observa una disminución de estos cambios relacionados con la edad. La reducción del estrés oxidativo puede tener mucha relación con estos hallazgos³.

Los efectos beneficiosos del entrenamiento sobre la función endotelial se producen por la síntesis de mediadores moleculares, por cambios neuro-hormonales y por el equilibrio oxidantes/antioxidantes. Además también puede provocar cambios en las vías moleculares que conectan la angiogénesis y los mecanismos antiinflamatorios crónicos, con la consecuente modificación de la función endotelial.

Todo dependerá del tipo e intensidad del ejercicio realizado: un ejercicio intenso produce una activación del metabolismo oxidativo y el desarrollo de pro-oxidantes, mientras que solo el ejercicio moderado promueve un estado antioxidante y preserva la función endotelial, previniendo así las enfermedades cardiovasculares⁴.

FUNCIÓN PLAQUETARIA

La relación entre el ejercicio físico y la función plaquetaria es de interés ya que sabemos que la disfunción plaquetaria juega un papel importante en la enfermedad coronaria aguda, angina inestable e infarto. Existen numerosos estudios sobre este tema y aunque los resultados son poco concluyentes dada la gran variabilidad de métodos de recogida de datos, parece claro que existe una fuerte asociación entre el ejercicio y la activación plaquetaria⁵⁻⁷.

Sin embargo, no está muy clara la relación de estos cambios con la intensidad del ejerci-

cio, aunque se postula que a una intensidad del 80% del consumo máximo de oxígeno (VO₂max) hay aumentos de la reactividad plaquetaria, del recuento celular sanguíneo y del hematocrito, mientras que a intensidades por debajo del 60% del VO₂max, no se observan cambios. Esto significaría que el ejercicio de alta intensidad puede provocar un estado de hiperreactividad plaquetaria e hipercoagulabilidad que podría incrementar los eventos cardiovasculares⁸.

Diversos trabajos desde hace más de 20 años⁹⁻¹¹ hasta la actualidad¹² han puesto de manifiesto que el aumento del recuento plaquetario observado con el ejercicio se debe a la liberación de los depósitos de la médula ósea, bazo y pulmón. El problema está en que según el trabajo que analizamos, la magnitud de este cambio oscila entre el 18 y el 80%

Por tanto, y aunque no existe consenso sobre la influencia del ejercicio en el recuento plaquetario y su activación¹³, sí parece aceptado que el número de plaquetas se eleva inmediatamente después del ejercicio (o al menos, de algunos tipos de ejercicio) y se mantiene así los 30 minutos posteriores^{6,14}.

Pero hay dos aspectos muy interesantes en la activación de plaquetas inducida por el ejercicio. Uno es que parece estar ligada al metabolismo anaeróbico, ya que es más pronunciada en ejercicios por encima del umbral anaeróbico^{10,15,16} y el otro es que se ha propuesto el aumento de catecolaminas inducido por el ejercicio como el mecanismo responsable de la agregación plaquetaria. De hecho, algunos autores han comunicado que el bloqueo beta selectivo produjo una inhibición de la agregación plaquetaria post ejercicio en pacientes con angina^{6,17}.

Por otra parte, la magnitud del aumento en el número de plaquetas con el ejercicio no es la única controversia ya que algunos autores han encontrado descensos en la agregación plaquetaria en sujetos sanos tanto durante el ejercicio submáximo¹⁸ como extenuante¹⁹ sin que se tenga una explicación satisfactoria para esto.

LA COAGULACIÓN SANGUÍNEA

La intensidad de la actividad física influye de manera importante en la regulación del equilibrio entre coagulación y fibrinólisis. Así, hay estudios^{20,21} que demuestran que el ejercicio físico ligero (por debajo del 50% del VO_2max) no aumenta la reactividad plaquetaria ni la coagulabilidad pero sí aumenta la fibrinólisis; el moderado (entre el 50 y el 75% del VO_2max), disminuye la reactividad plaquetaria, aumenta la fibrinólisis y no produce efectos sobre la coagulabilidad; y el ejercicio físico intenso (por encima del 75% del VO_2max) aumenta la reactividad plaquetaria y la coagulabilidad, así como la actividad fibrinolítica. Por lo tanto, parece ser que la actividad física moderada, es la mejor y más segura para prevenir y disminuir el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares por sus beneficios anti-trombóticos^{11,21} aunque estos efectos vuelven a la normalidad tras un periodo sin entrenamiento¹⁸.

En un ejercicio de 30 minutos al 70-75% del $\text{VO}_2\text{máx}$ ²³ el tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (TPTA) se redujo en 2 segundos y se mantuvo así hasta 1 hora tras la recuperación; el factor VIII se elevó un 66% inmediatamente después de la carrera y se mantuvo elevado todo el periodo de recuperación, el tPA y los dímeros-D aumentaron significativamente inmediatamente después de la carrera; sin embargo, el tPA fue volviendo a la normalidad durante la hora de recuperación. La conclusión sería que en este tipo de esfuerzo se produce un estado de hipercoagulabilidad e hiperfibrinólisis, pero durante la hora siguiente la actividad fibrinolítica disminuye mientras que la coagulación se mantiene más tiempo alterada y esto puede favorecer la formación de coágulos.

Hay numerosos trabajos que estudian los cambios de la coagulación y fibrinólisis en relación con la intensidad y duración del esfuerzo realizado. Drygas³ comunicó en 1988 (estudiando a 47 hombres entre 25 y 55 años) que un ejercicio aeróbico prolongado (60 minutos en cicloergómetro) llevaba a una fuerte activación del sistema fibrinolítico medida por el tiempo de

lisis de euglobulina (ELT) y un ligero aumento del número de plaquetas, pero no causó cambios en el factor plaquetario 4 (PF 4) ni en el tiempo de protrombina (TP). Sin embargo, la realización de series repetidas de ejercicio máximo con producción de acidosis ($\text{pH}=7,22$; $\text{BE}=-13,3$) provocó un aumento significativo en el recuento de plaquetas y en la liberación de PF 4. Estos cambios se acompañaron de una fuerte intensificación de la actividad fibrinolítica manifestada por una reducción del ELT y un aumento de la fibrina y de los productos de degradación del fibrinógeno (PDF).

Sin embargo, recientemente Menzel y Hilberg²⁴ han encontrado resultados diferentes estudiando también las variaciones que se producen en un ejercicio aeróbico durante 60 minutos. En su experimento comparan un grupo de 24 jóvenes de 24 años con otro de 24 sujetos de 48 años y encuentran un incremento de los niveles de los factores II, VII, VIII, IX, XI y XII, así como en la actividad de protrombina (AP) y el tPA, similar en ambos grupos de edad. En sujetos sanos y pacientes con enfermedad cardiovascular se han comunicado también aumentos de la coagulación compensados por un aumento también de la fibrinólisis, estableciendo un equilibrio hemostático²⁵.

Otros autores han comunicado que intensidades en torno al 68% del VO_2max producían incrementos en la formación de plasmina sin aumento de los marcadores de coagulación, mientras que intensidades en torno al 83% producían aumento de ambos²⁶.

Durante un ejercicio de larga duración, como el maratón, también se han realizado trabajos que nuevamente aportan información algo diferente. Así, Schmidt y Rasmussen⁹ describen tras la carrera una activación de la coagulación (aumento de la formación de trombina y fibrina) pero de menor intensidad que el aumento de la fibrinólisis, mientras que Watts²⁷ encontró un aumento del número de plaquetas y del factor VIII pero no del consumo de trombina, junto con una reducción de la agregación plaquetaria y un aumento de la fibrinólisis.

Hilberg²⁸ estudia la influencia de un ejercicio a una intensidad del 90% del umbral anaeróbico individual durante 60-120 minutos en 16 sujetos sanos no fumadores, observando que aumenta el potencial trombótico endógeno. Inmediatamente después, aumenta el F1+2 de la protrombina, el complejo trombina-antitrombina, el TTP intrínseco y extrínseco, el complejo plasmina-antiplasmina, los dímeros-D, el tPA y su actividad y disminuyó la actividad del PAI (Inhibidor del Activador del Plasminógeno). Estos valores regresaron a la normalidad poco tiempo tras el ejercicio, mientras que el complejo plasmina-antiplasmina y los dímeros-D se mantuvieron elevados hasta las 2 horas después del ejercicio. El ejercicio de larga duración, sólo implica pequeños incrementos en la formación de trombina, pero no altera el potencial trombótico endógeno. Sin embargo, sí se produce un incremento de la fibrinólisis tras este tipo de ejercicio.

Ribeiro²⁹ quiso comprobar los efectos del ejercicio exhaustivo y la duración de los mismos en 10 adolescentes sedentarios, recogiendo muestras antes, al finalizar y 1 y 24 horas tras el ejercicio. Inmediatamente tras el esfuerzo, el recuento de plaquetas, TPTA, FVIII, FvW y tPA fueron significativamente más elevados en contraste con el PAI-1, que disminuyó significativamente hasta 1h después. El FVIII y las plaquetas se mantuvieron elevados 1 y 24h después del ejercicio, respectivamente. Sólo los parámetros de FVIII y PAI-1 no regresaron a los valores iniciales durante la primera hora después del ejercicio físico.

En otro estudio³⁰ se pretendió demostrar que el ejercicio intenso puede desencadenar eventos cardiovasculares. Se sometió a 15 sujetos sanos a tres tandas de ejercicio máximo en cicloergómetro de 15, 45 y 90 segundos de duración. Tomaron muestras de sangre a los 30 minutos de descanso, inmediatamente antes y después del ejercicio y 15 minutos y 1 hora tras la finalización del mismo. Inmediatamente después de cada test, solo F₁₊₂ (15 y 90 seg) y el TTPin (Tiempo de tromboplastina intrínseca) (45 y 90 seg) mostraron un incremento moderado, TAT (complejo trombina-antitrombina) y ETP (Potencial endógeno de la trombina) sin cambios, pero

aumentó claramente el PAP (complejo plasmina-antiplasmina) y el tPA (15 seg) y continuaban así 15 minutos tras el ejercicio, dímeros-D y PAI-1 no se modificaron, por lo que concluyeron que el ejercicio intenso de corta duración no aumenta de forma relevante la coagulación, pero sí activa la fibrinólisis. Este efecto depende directamente de la duración del esfuerzo y se mantiene así hasta 15 minutos después.

Van der Burg³¹ sometió a individuos sedentarios de entre 20 y 30 años a un ejercicio al 70% y al 100% del VO₂max. En ambas determinaciones aumentaron el tPA y el activador uroquinasa del plasminógeno (tUA), y se produjo una mejora de la actividad de los factores VII, VIII, IX, XII y el fibrinógeno, resultando un acortamiento de los tiempos de coagulación.

En cuanto al ejercicio anaeróbico hay menos información. Gunga, *et al*³² sometieron a 15 hombres a un test de Wingate de 30 segundos, tomando muestras antes, durante y después del ejercicio, encontrando que tanto los marcadores protrombóticos como los del sistema fibrinolítico se incrementaron.

Por otra parte, sería interesante conocer las posibles relaciones (si las hubiera) de estos cambios con los episodios de muerte súbita en deportistas. En un estudio prospectivo en EEUU se intentó esclarecer las causas de 122 muertes súbitas durante un ejercicio exhaustivo. El riesgo relativo de sufrir una muerte súbita durante y en los 30 minutos tras un ejercicio exhaustivo fue del 16.9%. Se llegó a la conclusión que en el sujeto que realiza ejercicio intenso de forma habitual, se reduce el riesgo de sufrir una muerte súbita durante el mismo³³. No podemos olvidar que al finalizar el ejercicio no todos los parámetros vuelven a la normalidad al mismo tiempo, por lo que esto puede provocar una alteración de la hemostasia que eleve el riesgo de accidentes cardiovasculares³⁴.

Womack³⁵ comparó las respuestas de los parámetros fibrinolíticos dependiendo del umbral láctico (UL), sometiendo a 15 hombres a un ejercicio en cicloergómetro por encima y por debajo del mismo y midiendo el tPA y el PAI-1.

La actividad del tPA aumentó significativamente por encima del UL, pero no en el ejercicio por debajo del UL, sin embargo el tPA plasmático aumentó tanto por encima como por debajo del UL. Durante la recuperación, el tPA fue mayor en los sujetos que realizaron ejercicio por encima del UL. La actividad del PAI-1 disminuyó en ambos grupos pre y post-ejercicio, y en la recuperación fue significativamente más bajo en el ejercicio por debajo del UL. Concluyeron que el ejercicio por encima del UL provoca respuestas fibrinolíticas mayores que por debajo del umbral del mismo.

Por otra parte, el tipo de ergómetro utilizado en las pruebas no parece influir en los cambios observados sobre la hemostasia³⁶.

Van den Burg³⁷ se interesó por la influencia de la edad en el sistema hemostático tanto antes como después de 12 semanas de entrenamiento en tres categorías de edad: 20 a 30, 35 a 45 y 50 a 60 años. No se observó ningún efecto en complejo trombina-antitrombina, complejo Plasmina-antiplasmina, y dímero-D en ninguno de los grupos de edad. El entrenamiento mejoró la respuesta de la coagulación y el potencial fibrinolítico. El efecto sobre el FVIII, factor de vonWillebrand (FvW), tPA y activador uroquinasa del plasminógeno (uPA) es más pronunciado en jóvenes, mientras que el cambio en la formación de trombina es más pronunciado en mayores.

Si bien durante el ejercicio agudo hay un aumento de la coagulación y la fibrinólisis que alcanza un equilibrio, en pacientes con coronariopatías este equilibrio parece romperse en favor de la coagulación tras la recuperación³⁸.

En cuanto a otros factores que pueden influir en este tipo de respuestas, se han realizado estudios sobre la influencia del hábito tabáquico y el ejercicio no encontrando diferencias significativas sobre la fibrinólisis entre los fumadores y no fumadores³⁹. Tampoco está claro que la hora del día altere el riesgo de eventos cardíacos que ocurren durante la actividad física espontánea realizada por personas sanas o con factores de riesgo de enfermedades cardiovascular⁴⁰.

En definitiva, en lo que se refiere a los factores de la coagulación, la información disponible parece indicar que la práctica de ejercicio aumenta de forma transitoria la coagulación, aumentando el factor VIII que es directamente proporcional a la intensidad del ejercicio y se mantiene tras finalizar el mismo^{11,20,41,42,43}. El ejercicio físico provoca un estado de hipercoagulabilidad por el aumento de la producción de trombina, hiperreactividad plaquetaria e incremento de la actividad de los factores de coagulación (especialmente el FVIII y el FvW). Sin embargo estos cambios que se producen durante y tras el ejercicio, son reversibles y a largo plazo le confieren al sujeto deportista una cierta protección frente a los fenómenos trombóticos comparados con la población sedentaria^{8,44}.

En el ejercicio de alta intensidad y corta duración, aumenta el TPTA y el factor VIII de forma directamente proporcional a la intensidad del ejercicio y al grado de entrenamiento^{7,27}. Tanto estos cambios como los de los parámetros de la fibrinólisis (aumento del tPA y uPA) son similares con independencia de la edad⁴⁵, aunque con el envejecimiento, los niveles de los factores de la coagulación (especialmente el factor IX, la actividad del XIII y el fibrinógeno) aumentan en los sujetos sedentarios. Con el entrenamiento, estos niveles, excepto el factor IX y la AP (actividad de la protrombina), disminuyen, aunque estos efectos desaparecen con el desentrenamiento y en algunos casos aumentan con respecto a las cifras del pre-entrenamiento⁴⁶.

Se ha observado un aumento significativo del complejo trombina-antitrombina (TAT) tras carreras de larga distancia^{47,48} y tras una prueba de esfuerzo máxima incremental en cicloergómetro⁴⁹. La elevación plasmática de los fragmentos de protrombina 1 y 2, y el aumento del factor VIII de asocian con un estado de hipercoagulabilidad, aumentando el riesgo de eventos trombóticos^{43, 46,50-54}.

Los efectos sobre el factor VIII tiene una correlación positiva con la intensidad del ejercicio^{42,55} y con el volumen de trabajo. Sin embargo, no se conoce muy bien el mecanismo por el cual el ejercicio aumenta el factor VIII⁵⁶, aunque parece

ser que el estímulo responsable de este aumento de factor VIII está mediado por receptores beta-adrenérgicos ya que el bloqueo beta inhibe este aumento⁵⁷.

Los niveles del factor VII parecen disminuir tras el ejercicio⁵⁸.

Respecto a los tiempos de coagulación, parece que sufren un acortamiento a cualquier intensidad de ejercicio²⁹. Tras un ejercicio extenuante se reduce el tiempo de coagulación y el TPTA y aumenta la actividad de los factores de la coagulación y de los productos de degradación de la fibrina⁵⁹.

Sin embargo, no están claros los efectos del ejercicio sobre los tiempos de Trombina (TT) y Protrombina (TP). Unos autores refieren un acortamiento^{40,60} y otros no encuentran cambios tras el ejercicio^{61,62}. En cualquier caso, estos efectos parecen tener una duración entre 1 y 24 horas tras el ejercicio⁶⁰.

El ejercicio induce un acortamiento del tiempo de coagulación en sangre completa y del TPTA^{20,30,39,40,45,49,50,59}, aunque algunos autores no encuentran modificaciones del TPTA con el ejercicio⁴².

LA FIBRINÓLISIS

Existen datos epidemiológicos que sugieren que una fibrinólisis deficiente es un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular.

Con el ejercicio aumenta la actividad fibrinolítica y estos aumentos son dependientes de la intensidad, no siendo aparentes hasta que la frecuencia cardíaca (FC) alcanza al menos el 50% del máximo, siendo entre el 70 y el 90% de la máxima carga de trabajo donde se obtienen los mayores incrementos (hasta el 250% del valor basal). Es un efecto transitorio pero no hay acuerdo sobre su duración que oscila entre los 45 min y las 24 horas^{3,11,21}.

Los estudios que investigan los efectos del ejercicio agudo sobre la concentración plasmática de fibrinógeno aportan conclusiones contradictorias. Unos autores no encuentran modifica-

ciones^{40,49,64-66}, otros comunican aumentos^{2,67,68} y otros encuentran descensos^{45,46}. Para El Sayed¹¹ estas discrepancias se deben, entre otros factores, a las diferencias en los protocolos de esfuerzo y el nivel de entrenamiento.

El ejercicio mejora la fibrinólisis por el incremento del tPA (liberado por células endoteliales) y el descenso del PAI-1^{11,20,33,35,37}, incluso algunos autores sugieren que una sola sesión de ejercicio aeróbico puede mejorar los perfiles de la fibrinólisis en pacientes con accidente cerebrovascular crónico, provocando aumentos significativos del tPA y una reducción de PAI-1 que persisten durante al menos 1 hora después de la interrupción del ejercicio⁶⁹.

En algunos estudios se encontraron cambios en el tPA de hasta 4 veces los valores normales con ejercicios de alta intensidad y corta duración, manteniéndose elevados³⁰. Sin embargo, el pico de tPA no coincide en tiempo ni magnitud en respuesta al ejercicio máximo⁷⁰.

No está claro si el mecanismo de liberación del tPA tiene algo que ver con el predominio adrenérgico. Por una parte, el bloqueo beta con propranolol disminuye en parte la respuesta fibrinolítica al ejercicio intenso⁷¹ pero por otra parte, este mecanismo no parece creíble ya que durante el ejercicio, el aumento de tPA se produce antes de que incremente la concentración de adrenalina, por lo que se ha sugerido algún otro mecanismo como la vasopresina⁷².

El polimorfismo genético 4G/5G del PAI-1 parece afectar a los niveles circulantes del PAI-1. Por otra parte, los individuos homocigóticos 4G pueden responder más favorablemente a la mejora de la fibrinólisis con el ejercicio regular y controlar los niveles elevados de PAI-1 que parecen tener estos individuos⁷³, aunque en estos trabajos el grupo de sujetos está formado por sedentarios de edad avanzada, por lo que desconocemos si esta situación se mantiene en deportistas entrenados o si el entrenamiento físico induce algún tipo de modulación sobre la expresión de estos polimorfismos. Este es el caso de las variaciones encontradas en la secuencia 455 del promotor

del gen del fibrinógeno A/G, según las cuales, los portadores del alelo A (20% de la población) poseen niveles de fibrinógeno un 7-10% más altos que aquellos con el genotipo G/G. Sin embargo, la magnitud de estos efectos es modulada por varios factores ambientales entre los que se encuentra el ejercicio físico⁷⁴. También se ha estudiado el polimorfismo genético del tPA y su relación con el ejercicio⁷⁵.

El Fibrinopéptido A es un buen marcador de hipercoagulabilidad in vivo. Durante el ejercicio los resultados son contradictorios; unos estudios encuentran aumentos significativos con el ejercicio extenuante^{50,51} mientras que otros no encuentran cambios^{45,49}. Nuevamente pensamos que estas discrepancias se deben a las diferencias en los protocolos de esfuerzo y el nivel de entrenamiento¹¹.

CONCLUSIONES

Tras la información analizada hay algunos aspectos que podemos aceptar respecto a los mecanismos de la hemostasia en relación con el ejercicio, pero hay otros que todavía requieren ser aclarados. Entre ellos destaca la escasa información respecto al entrenamiento deportivo de alta competición y el hecho de que los trabajos se refieren mayoritariamente a población sedentaria que sigue algún programa de acondicionamiento o a pacientes que siguen un programa de actividad física.

Los estudios que investigan los efectos del ejercicio agudo sobre la concentración plasmática de fibrinógeno aportan conclusiones contradictorias y hay muy pocos trabajos controlando el tipo de ejercicio, su intensidad y duración, por lo que la relación entre intensidad de ejercicio y los fenómenos de activación de la coagulación y la fibrinólisis es aún contradictoria. Por otra parte, los aumentos de la actividad fibrinolítica son dependientes de la intensidad pero no hay acuerdo sobre su duración.

RESUMEN

Se ha realizado una revisión de la bibliografía sobre los mecanismos de la hemostasia en relación con el ejercicio, de la que se desprende que tras el ejercicio intenso hay un estado de hipercoagulabilidad probablemente por aumento del factor VIII. Por otra parte, el ejercicio induce un acortamiento del tiempo de coagulación en sangre completa y del tiempo parcial de tromboplastina, aunque no están claros los efectos que tiene sobre los tiempos de Trombina y Protrombina ni tampoco la duración de estos efectos tras el ejercicio.

Aunque no se conoce muy bien el mecanismo, ejercicios de diferente intensidad y duración inducen aumentos en la actividad del factor VIII y estos aumentos muestran una correlación positiva con la intensidad del ejercicio o con el volumen de trabajo en el caso de ejercicios de resistencia. Parece ser que el estímulo responsable este aumento de factor VIII está mediado por receptores beta-adrenérgicos.

Está aceptado que el ejercicio intenso induce una importante activación de la fibrinólisis a consecuencia de la liberación del Activador Tisular del Plasminógeno a partir de células del endotelio vascular. El ejercicio extenuante induce un aumento en el recuento de plaquetas que se atribuye a la liberación por parte del bazo, médula ósea y lecho vascular pulmonar.

SUMMARY

We have performed a review of the literature about the mechanisms of haemostasis in connection with exercise. After intense exercise there is a hypercoagulable state throughout an increase in factor VIII. Moreover, exercise induces a shortening both in the whole blood clotting time and in the partial thromboplastin time, although the effects on the thrombin and prothrombin times are not clear as well as the duration of the effects after exercise.

Although the mechanism is not well understood, exercises with different intensity and duration induce increases in the factor VIII activity and these increases are positively correlated with exercise intensity or with the amount of work in the case of resistance exercises. The stimulus for this increase in factor VIII seems to be mediated by beta-adrenergic receptors.

It is accepted that intense exercise induces a significant activation of fibrinolysis as a result of the release of tissue plasminogen activator from vascular endothelial cells. Strenuous exercise induces an increase in platelet count which is attributed to the release from the spleen, bone marrow and pulmonary vascular bed.

B I B L I O G R A F Í A

1. De Paz Fernández JA, Villa Vicente JG, González Gallego J. Efectos del ejercicio físico sobre los mecanismos de la hemostasia. *Arch Med Deporte* 1991;31:253-59.
2. López Chicharro J, Pérez Ruiz M, Yges Peña A, Legido Arce JC. Efectos del ejercicio sobre la función plaquetaria, sistemas de coagulación y fibrinolisis. *Arch Med Deporte* 1996;56:453-59.
3. Seals DR, Desouza CA, Donato AJ, Tanaka H. Habitual exercise and arterial aging. *J Appl Physiol*. 2008;105(4):1323-32.
4. Di Francescomarino S, Sciartilli A, Di Valerio V, Di Baldassarre A, Gallina S. The effect of physical exercise on endothelial function. *Sports Med*. 2009;39(10):797-812.
5. Drygas WK. Changes in blood platelet function, coagulation, and fibrinolytic activity in response to moderate, exhaustive, and prolonged exercise. *Int J Sports Med* 1988;9(1):67-72.
6. El-Sayed MS, Ali N, El-Sayed Ali Z. Aggregation and activation of blood platelets in exercise and training. *Sports Med* 2005;35(1):11-22.
7. El-Sayed MS, El-Sayed Ali Z, Ahmadizad S. Exercise and training effects on blood haemostasis in health and disease: an update. *Sports Med* 2004;34(3):181-200.
8. Ikarugi H, Shibata M, Shibata S, Ishii H, Taka T, Yamamoto J. High intensity exercise enhances platelet reactivity to shear stress and coagulation during and after exercise. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2003;33(3):127-33.
9. Schmidt KG, Rasmussen JW. Are young platelets released in excess from the spleen in response to short-term physical exercise. *Scand. J Haematol* 1984;32:207-214.
10. Wang JS, Jen CJ, Kung HC, Lin LJ, Hsiue TR, Chen HI. Different effects of strenuous exercise and moderate exercise on platelet function in men. *Circulation* 1994;90:2877-2885.
11. El-Sayed MS. Effects of exercise on blood coagulation, fibrinolysis and platelet aggregation. *Sports Med* 1996;22(5):282-98.
12. Lippi G, Maffulli N. Biological influence of physical exercise on hemostasis. *Semin Thromb Hemost* 2009;35(3):269-76. Epub 2009 May 18.
13. El-Sayed MS, Sale C, Jones PG, Chester M. Blood hemostasis in exercise and training. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32(5):918-25.
14. Peat E, Dawson M, McKenzie A, Hillis WS. The Effects of Acute Dynamic Exercise on haemostasis in 1st Class Scottish Football Referees. *Br J Sports Med* 2008 Nov 19.
15. Chicharro JL, Sanchez O, Bandres F, et al. Platelet aggregability in relation to the anaerobic threshold. *Thromb Res* 1994;75:251-257.
16. Gleeson M, AK. Blannin, D.A. Sewell, R. Cave. Short-term changes in the blood leukocyte and platelet count following different durations of high-intensity treadmill running. *J Sports Sci* 1995;13:115-123.
17. Winther K, Reine E. Exercise-induced platelet aggregation in angina, and its possible preven-

- tion by β_1 -selective blockade. *Eur Heart J* 1990; 11:819-823.
18. **Buczynski A, Kedziora J, Tkaczewski W, Wachowicz B.** Effect of submaximal physical exercise on antioxidative protection of human blood platelets. *Int J Sports Med* 1991;12:52-54.
 19. **Dag B, Gleerup G, Bak AM, Hindberg I, Mehlsen J, Winter K.** Effect of supine exercise on platelet aggregation and fibrinolytic activity. *Clin Physiol* 1994;14:181-186.
 20. **Wang JS.** Exercise prescription and thrombogenesis. *J Biomed Sci* 2006;13(6):753-61. Epub 2006;24.
 21. **Adams M, Williams A, Fell J.** Exercise in the fight against thrombosis: friend or foe? *Semin Thromb Hemost* 2009;35(3):261-8. Epub 2009 May 18.
 22. **Hilberg T, Prasa D, Stürzebecher J, Gläser D, Gabriel HH.** Thrombin potential and thrombin generation after exhaustive exercise. *Int J Sports Med* 2002;23(7):500-4.
 23. **Hegde SS, Goldfarb AH, Hegde S.** Clotting and fibrinolytic activity change during the 1 h after a submaximal run. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33(6):887-92.
 24. **Menzel K, Hilberg T.** Coagulation and fibrinolysis are in balance after moderate exercise in middle-aged participants. *Clin Appl Thromb Hemost* 2009;15(3):348-55.
 25. **Womack CJ, Nagelkirk PR, Coughlin AM.** Exercise-induced changes in coagulation and fibrinolysis in healthy populations and patients with cardiovascular disease. *Sports Med* 2003;33(11):795-807.
 26. **Weiss C, G. Seitel, P. Bartsch.** Coagulation and fibrinolysis after moderate and very heavy exercise in healthy male subjects. *Med. Sci. Sports Exerc* 1998;30:246-251.
 27. **Watts EJ.** Haemostatic changes in long-distance runners and their relevance to the prevention of ischaemic heart disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1991;2(2):221-5.
 28. **Hilberg T, Gläser D, Reckhart C, Prasa D, Stürzebecher J, Gabriel HH.** Blood coagulation and fibrinolysis after long-duration treadmill exercise controlled by individual anaerobic threshold. *Eur J Appl Physiol* 2003;90(5-6):639-42.
 29. **Ribeiro J, Almeida-Dias A, Ascensão A, Magalhães J, Oliveira AR, Carlson J, Mota J, Appell HJ, Duarte J.** Hemostatic response to acute physical exercise in healthy adolescents. *J Sci Med Sport* 2007;10(3):164-9.
 30. **Hilberg T, Prasa D, Stürzebecher J, Gläser D, Schneider K, Gabriel HH.** Blood coagulation and fibrinolysis after extreme short-term exercise. *Thromb Res* 2003;15:109(5-6):271-7.
 31. **Van den Burg PJ, Hospers JE, van Vliet M, Mosterd WL, Huisveld IA.** Unbalanced haemostatic changes following strenuous physical exercise. A study in young sedentary males. *Eur Heart J* 1995;16(12):1995-2001.
 32. **Gunga HC, Kirsch K, Beneke R, Böning D, Hopfenmüller W, Leithäuser R, Hütler M, Röcker L.** Markers of coagulation, fibrinolysis and angiogenesis after strenuous short-term exercise (Wingate-test) in male subjects of varying fitness levels. *Int J Sports Med.* 2002;23(7):495-9.
 33. **Albert CM, Mittleman M, Chae C, Minlee I, Hennekens C, Manson A.** Triggering of sudden death from cardiac causes by vigorous exertion. *N Engl J Med* 2000;343:1355-61.
 34. **Lin X, El-Sayed MS, Waterhouse J, Reilly T.** Activation and disturbance of blood haemostasis following strenuous physical exercise. *Int J Sports Med* 1999;20(3):149-53.
 35. **Womack CJ, Rasmussen JM, Vickers DG, Paton CM, Osmond PJ, Davis GL.** Changes in fibrinolysis following exercise above and below lactate threshold. *Thrombosis Research* 2006;118(2):263-8.
 36. **Cerneca F, Crocetti G, Gombacci A, Simeone R, Tamaro G, Mangiarotti MA.** Variations in hemostatic parameters after near-maximum exercise and specific tests in athletes. *J Sports Med Phys Fitness* 1999;39(1):31-6.
 37. **Van den Burg PJ, Hospers JE, Mosterd WL, Bouma BN, Huisveld IA.** Aging, physical conditioning, and exercise-induced changes in hemostatic factors and reaction products. *J Appl Physiol* 2000;88(5):1558-64.
 38. **Acil T, Atalar E, Sahiner L, Kaya B, Haznedaroglu IC, Tokgozoglu L, Ovunc K, Aytemir K, Ozer N, Oto A, Ozmen F, Nazli N, Kes S, Aksoyek S.** Effects of acute exercise on fibrinolysis and coagulation in patients with coronary artery disease. *Int Heart J* 2007;48(3):277-285.

39. Tello-Montoliu A, Roldan V, Climent VE, Sogorb F, Lip GYH, Marin F. Does smoking status influence the effect of physical exercise on fibrinolytic function in healthy volunteers? *J Thromb Thrombolysis* 2006;21(2):163-166.
40. Atkinson G, Drust B, George K, Reilly T, Waterhouse J. Chronobiological considerations for exercise and heart disease. *Sports Medicine* 2006. 36(6):487-500.
41. Arai, M, Yorifuji H, Ikematsu S, et al. Influences of strenuous exercise on blood coagulation and fibrinolytic system. *Thromb. Res* 1990;57:465-471.
42. El-Sayed MS, Lin X, Rattu AJM. Blood coagulation and fibrinolysis at rest and in response to maximal exercise before and after a physical conditioning programme. *Blood Coagul. Fibrinol* 1996;6:747-752.
43. Hansen JB, Wilsgard L, Olsen JO, Osterud B. Formation and persistence of procoagulant and fibrinolytic activities in circulation after strenuous physical exercise. *Thromb. Hemost* 1990;64:385-389.
44. Wannamethee SG, Lowe GD, Whincup PH, Rumley A, Walker M, Lennon L. Physical activity and hemostatic and inflammatory variables in elderly men. *Circulation* 2002;16;105(15):1785-90.
45. Van den Burg PJ, Hospers JE, van Vliet M, Mosterd WL, Bouma BN, Huisveld IA. Changes in haemostatic factors and activation products after exercise in healthy subjects with different ages. *Thromb Haemost* 1995;74(6):1457-64.
46. Sugawara J, Hayashi K, Kurachi S, Tanaka T, Yokoi T, Kurachi K. Age-related effects of regular physical activity on hemostatic factors in men. *J Thromb Thrombolysis* 2008;26(3):203-10.
47. Bartsch P, Haeberli A, Straub PW. Blood coagulation after long distance running: antithrombin III prevents fibrin formation. *Thromb Hemost* 1990;63:430-434.
48. Prisco D, Paniccia R, Bandinelli B, et al. Evaluation of clotting and fibrinolytic activation after protracted exercise. *Thromb Res* 1998;89:73-8.
49. Dufaux B, Order U, Liesen H. Effect of a short maximal physical exercise on coagulation, fibrinolysis, and complement system. *Int J Sports Med* 1991;12:38-42.
50. Bounameaux H, Righetti A, Moerloose PD, Bongard O, Reber G. Effects of exercise test on plasma markers of an activation of coagulation and/or fibrinolysis in patients with symptomatic or silent myocardial ischemia. *Thromb Res* 1992;65:27-32.
51. Herren T, Bartsch P, Haeberli A, Straub PW. Increased thrombin-antithrombin III complexes after 1 h of physical exercise. *J Appl Physiol* 1992; 73:499-504.
52. Prisco D, Paniccia R, Guarnaccia V, et al. Thrombin generation after physical exercise. *Thromb Res* 1993;69:159-164.
53. Bartsch P, Welsch B, Albert M, Friedman B, Levi M, Kruithof EKO. Balanced activation of coagulation and fibrinolysis after a 2-h triathlon. *Med Sci Sports Exerc* 1995;27:1465-1470.
54. Lockard MM, Gopinathannair R, Paton CM, Phares DA, Hagberg JM. Exercise training-induced changes in coagulation factors in older adults. *Med Sci Sports Exerc* 2007;39(4):587-92.
55. Andrew M, Carter C, O'Brodivich H, Heigenhauser G. Increases in factor VIII complex and fibrinolytic activity are dependent on exercise intensity. *J Appl Physiol* 1986;60:1917-1922.
56. El-Sayed MS. Fibrinolytic and hemostatic parameters response after resistance exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1993;25:597-602.
57. Cohen RJ, Epstein SE, Cohen LS, Dennis LH. Alterations in blood fibrinolysis, and blood coagulation induced by exercise and the role of beta-adrenergic receptor stimulation. *Lancet* 1968;2:1264-1266.
58. Ghiu IA, Ferrell RE, Kulaputana O, Phares DA, Hagberg JM. Selected genetic polymorphisms and plasma coagulation factor VII changes with exercise training. *J Appl Physiol* 2004;96(3):985-90.
59. Smith JE. Effects of strenuous exercise on haemostasis. *Br J Sports Med* 2003;37(5):433-5.
60. Ferguson EW, Bernier LL, Banta GR, Yu-Yahiro J, Schoemaker EB. Effects of exercise and conditioning on clotting and fibrinolytic activity in men. *J Appl Physiol* 1987;62:1416-21.
61. Molz AB, Heyduck B, Lill H, Spanuth E, Rocker L. The effect of different exercise intensities on the fibrinolytic system. *Eur J Appl Physiol.* 1993;67:298-304.
62. Rocker L, Taenzer M, Drygas WK, Lill H, Heyduck B, Altenkirch HU. Effect of prolonged physical

- exercise on the fibrinolytic system. *Eur J Appl Physiol.* 1990;60:478-481.
63. **Handa K, Terao Y, Mori T, et al.** Different coagulability and fibrinolytic activity during exercise depending on exercise intensities. *Thromb Res.* 1992;66:613-616.
64. **De Paz JA, Lasierra J, Villa JG, Vilades E, Martin-Nuno MA, Gonzalez-Gallego J.** Changes in the fibrinolytic system associated with physical conditioning. *Eur J Appl Physiol.* 1992; 65:388-393.
65. **Loon BJ, Briet E, Heere L.** Fibrinolytic system during long-distance running in IDDM patients and in health subjects. *Diabetes Care.* 1992; 15:991-996.
66. **Rankinen T, Vaisanen S, Penttila I, Rauramaa R.** Acute dynamic exercise increases fibrinolytic activity. *Thromb Hemost.* 1995;73:281-6.
67. **Suzuki T, Yamauchi K, Yamada Y, et al.** Blood coagulability and fibrinolytic activity before and after physical training during the recovery phase of acute myocardial infarction. *Clin Cardiol.* 1992; 15:358-364.
68. **Jootar S, Chaisiripoomkere W, Thaikla O, Kaewborworn M.** Effect of running exercise on haematological changes, hematopoietic cells (CFU-GM) and fibrinolytic system in humans. *J Med Assoc Thai.* 1992;75:94-8.
69. **Ivey FM, Womac CJ, Kulaputana O, Dobrovolny CL, Wiley LA, Macko RF.** A single bout of walking exercise enhances endogenous fibrinolysis in stroke patients. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(2):193-8
70. **Van Den Burg PJM, Dooijewaard G, Van Vliet M, Mosterd WL, Klufft C, Huisveld IA.** Differences in uPA and tPA increase during acute exercise: relation with exercise parameters. *Thromb Hemost.* 1994;71:236-239.
71. **El-Sayed MS.** Extrinsic plasminogen activator response to exercise after a single dose of propanolol. *Med Sci Sports Exerc.* 1992; 24:327-332.
72. **El-Sayed MS.** Exercise intensity-related responses of fibrinolytic activity and vasopressin in man. *Med Sci Sports Exerc.* 1990;22:494-500.
73. **Väisänen SB, Humphries SE, Luong LA, Penttilä I, Bouchard C, Rauramaa R.** Regular exercise, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) activity and the 4G/5G promoter polymorphism in the PAI-1 gene. *Thromb Haemost* 1999;82(3):1117-20.
74. **Humphries SE, Panahloo A, Montgomery HE, Green F, Yudkin J.** Gene-environment interaction in the determination of levels of haemostatic variables involved in thrombosis and fibrinolysis. *Thromb Haemost* 1997;78(1):457-61
75. **Kulaputana O, Ghu I, Phares DA, Ferrell RE, Macko RF, Goldberg AP, Hagberg JM.** Genetic markers of fibrinolytic responses of older persons to exercise training. *Int J Sports Med* 2006;27(8):617-22.